



MD 4202 B1 2013.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4202** (13) **B1**

(51) Int.Cl: C07D 209/02 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)
C07D 209/96 (2006.01)
C07C 13/04 (2006.01)
C07C 69/54 (2006.01)
C07C 245/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2012 0031 (22) Data depozit: 2012.03.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.02.28, BOPI nr. 2/2013
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: SUCMAN Natalia, MD; MACAEV Fliur, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) Procedeu de obținere a derivaților carbometoxi ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]**(57) Rezumat:**

1

Invenția se referă la sinteza spiro[ciclopropan-oxindolilor] funcționalizați cu grupa carbometoxică, care pot servi ca precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.

Procedeu include reacția de ciclopropanare a diazoizatinelor cu metilacrilat, care este utilizat atât în calitate de reagent, cât și de solvent la temperatura lui de fierbere.

2

Procedeu propus permite efectuarea reacției într-un timp mai scurt cu randamente înalte, fără utilizarea catalizatorilor și a atmosferei inerte.

Revendicări: 1

5

10

MD 4202 B1 2012.03.21

(54) Process for production of carbomethoxy derivatives of spiro[cyclopropane-oxindoles]

(57) Abstract:

1

2

The invention relates to the synthesis of spiro[cyclopropane-oxindoles] functionalized with the carbomethoxy group, which can serve as precursors in the synthesis of substances with anti-HIV activity.

The process involves the reaction of cyclopropanation of diazoisatins with methyl

5

acrylate, used both as reagent and solvent at its boiling point.

The proposed process allows of carrying out the reaction in a shorter time with high yields, without the use of catalysts and inert atmosphere.

10

Claims: 1

(54) Способ получения карбометокси производных спиро[циклопропан-оксиндолов]

(57) Реферат:

1

2

Изобретение относится к синтезу спиро[циклопропан-оксиндолов], функционализированных карбометокси группой, которые могут служить прекурсорами в синтезе веществ с анти-ВИЧ активностью.

Способ включает реакцию циклопропанирования диазоизатинов метил-

5

акрилатом, который используют как в качестве реагента, так и растворителя при температуре его кипения.

Предложенный способ позволяет более быстрое проведение реакции с высокими выходами, без использования катализаторов и инертной атмосферы.

10

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la sinteza spiro[ciclopropan-oxindolilor] funcționalizați cu grupa carbometoxică, care pot servi ca precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.

5 HIV/SIDA este o amenințare la nivel global a sănătății, cauza principală a decesului fiind bolile infecțioase. Mai mult de 20 mil de oameni s-au stins din viață de la primele cazuri de îmbolnăvire în anul 1981. Inhibitorii transcriptazei inverse nenucleozidice stopează replicarea virusului HIV prin blocarea enzimei transcriptazei inverse.

10 Este cunoscut că unii derivați ai spirooxindolilor în forma racemică, chiar la concentrații foarte scăzute (6-15 nM EC50) manifestă o activitate înaltă anti-HIV *in vitro* (pentru Nevirapine 50nM EC50) [1-2].

Reacția de condensare a diazoizatinelor cu olefine este una dintre metodele principale în sinteza spirociclopropan-oxindolilor cu structură asemănătoare.

15 Diazoizatinele pot fi obținute în două etape de sinteză simplă și de scurtă durată din reagenți ieftini, ce este foarte important pentru industria farmaceutică. Etapa următoare de ciclopropanare este o reacție catalitică, care include interacțiunea diazocompușilor cu compuși nesaturați cu formarea spiroizatinociclopropanilor, care pot fi folosiți pentru sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIV [2]. S-a stabilit că numai cis-derivații spiro[ciclopropan-oxindolilor] posedă bioactivitatea menționată.

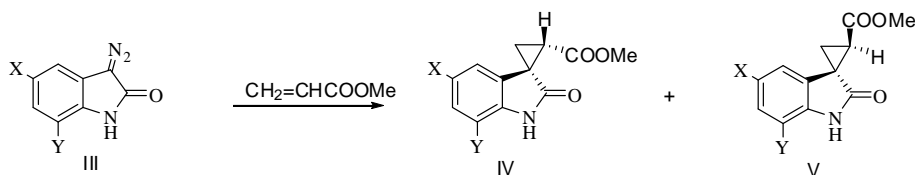
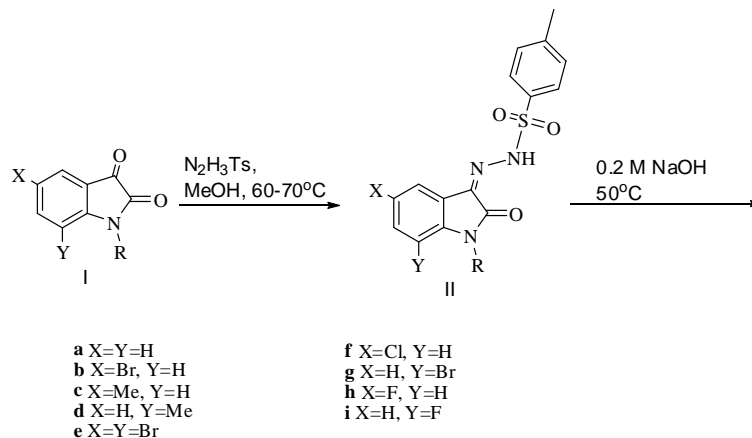
20 Sunt cunoscute procedee, unde pentru sinteza deversilor spirociclooxindoli în calitate de catalizatori la ciclopropanarea diazoizatinelor cu olefine se aplică Rh(OAc)₂ [2-4]. În acest caz producția principală ai reacției sunt trans-diaistereomerii (până la 72%), care, cum a fost menționat anterior, nu manifestă activitate anti-HIV. Sunt cunoscute, de asemenea, procedee, unde în calitate de catalizator se aplică Pd(OAc)₂ [5]. În aceste condiții se obține un amestec de cis- și trans-izomeri în raport de 1 : 1.

25 Dezavantajele procedeelelor menționate sunt cauzate de faptul că acești catalizatori (Rh(OAc)₂ [1-5], Pd(OAc)₂ [4,5]) fac parte din grupul reagenților toxici și reziduurile rămase în urma reacțiilor poluează mediul înconjurător. Actualmente, conform cerințelor noi referitoare la reagenții utilizați în diverse reacții chimice, accentul se pune pe înlocuirea catalizatorilor toxici, explozibili și corozivi cu alții de alternativă, mai puțin nocivi sau ecologici. Toate acestea, plus necesitatea de a obține materiale care nu conțin nici urme de metale, ne impun sarcina de a crea procedee alternative de sinteză.

30 Problema tehnică rezolvată de această invenție constă în simplificarea procedurii de obținere a spiro[ciclopropan-oxindolilor] funcționalizați cu grupa carbometoxică, excluderea necesității de a folosi catalizatorii nedorțiți.

35 Procedul, conform invenției, include reacția de ciclopropanare a diazoizatinei cu metilacrilat la temperaturi ridicate (temperatura de fierbere a metilacrilatului 80,5°C), totodată metilacrilatul este folosit atât în calitate de reagent, cât și în calitate de solvent.

Au fost efectuate reacțiile de ciclopropanare în condițiile revendicate, folosind în calitate de compuși inițiali deferite diazoizatine **III a-i**, conform schemei:



Exemplu de realizare a invenției

În calitate de materie primă se folosesc diferite izatine **I a-j**, din care, conform metodicii descrise în referința [6], prin refluxare în metanol împreună cu hidrazida acidului p-toluensulfonic, se obțin hidrazonii corespunzători **II a-j**. În rezultatul hidrolizei acestor compuși în mediu apos se formează diazoizatinele **IIIa-j**, ciclopropanarea ulterioară a cărora se efectuează prin metoda descrisă mai jos.

Suspensia diazoizatinei (3,18 mmol) în metilacrilat (5 mL) se refluxează până la dispariția substratului (control prin TLC). Apoi solventul se evaporă în vacuum, iar reziduul brut se cromatografiază pe silicagel folosind ca eluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de la 0,5 până la 2%).

În condițiile procedurii revendicate, după cum se vede din tab. 1, reacțiile decurg destul de repede cu randamente înalte. O mică diastereoselectivitate a trans- sau cis-diastereomerului depinde de factorii sterici, furnizați de substituenți în inelul indolic. Totuși, formarea cis-izomerului cinetic este mai favorabilă, decât a celui trans- (se confirmă de faptul că în cazul diazoizatinei nesubstituie diastereomerii s-au format în raportul trans/cis = 1:2).

Tabelul 1

Caracteristicile reacțiilor realizate în condițiile revendicate

№	Produs	Randament, %	Durata reacției, ore	DS, trans/cis
1	a	71	1,5	1 : 2
2	b	87	5,0	1,5 : 1
3	c	86	1,0	1,43 : 1
4	d	82	2,0	1,45 : 1
5	e	77	1,5	1 : 1,36
6	f	78	1,0	1,09 : 1
7	g	82	1,0	1 : 1,17
8	h	94	2,0	1,34 : 1
9	i	94	2,0	1 : 1,16

20

Prođuși reacțiilor **IV, V a-i** au fost obținuți în formă cristalină, iar constantele fizico-chimice ale compușilor sintetizați sunt prezentate mai jos.

Trans-metil 2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVa

Cristale albe, p.t. 193...196°C. Calculat, %: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; O, 22.10. C₁₂H₁₁NO₃. Găsit, %: C, 66.22; H, 5.22; N, 6.51; O, 22.05.

5 ¹H-RMN, (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 8.82 (s; 1H; NH); 7.37...6.84 (m; 4H; ind.); 3.77 (s; 3H; CH₃); 2.70 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.42 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=7.6; CHH); 1.86 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=8.4; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 175.72; 167.51; 140.84; 129.29; 127.78; 122.24; 118.79; 110.06; 52.44; 33.34; 32.66; 21.14.

10 IR, (v, cm⁻¹, praf): 3272.2 (NH); 2989.3, 2950.3 (ciclopr.); 1739.9 (C(O)N); 1723.0, 1702.3 (COO).

Cis-metil 2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Va

Cristale albe, p.t. 171...172°C. Calculat, C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; O, 22.10. C₁₂H₁₁NO₃. Găsit, %: C, 66.27; H, 5.25; N, 6.47; O, 22.01.

15 ¹H-RMN, (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 8.89 (s; 1H; NH); 7.37...6.98 (m; 4H; ind.); 3.71 (s; 3H; CH₃); 2.75 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.4; CHCO); 2.20 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 2.07 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

20 ¹³C-RMN, (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 176.80; 169.07; 141.37; 127.76; 126.22; 122.96; 122.31; 109.90; 52.21; 34.00; 32.77; 20.92.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3259.0 (NH); 2956.0 (ciclopr.); 1726.0 (C(O)N); 1671.6 (COO).

Trans-metil 5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVb

Cristale albe, p.t. 208...211°C. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.78; H, 3.29; Br, 26.87; N, 4.82; O, 16.23.

25 ¹H-RMN, (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 9.51 (s; 1H; NH); 7.52 (d; 1H; J=1.6; C⁴H); 7.37 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C⁶H); 6.88 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 3.75 (s; 3H; CH₃); 2.75 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.19 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.6; CHH); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

30 ¹³C-RMN, (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 176.62; 168.77; 140.47; 130.65; 128.36; 126.23; 115.12; 111.32; 52.41; 33.94; 33.04; 21.39.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3153.8 (NH); 3028.8, 2864.9 (ciclopr.); 1725.8 (C(O)N); 1701.8 (COO).

Cis-metil 5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vb

35 Cristale albe, p.t. 165...167°C. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.76; H, 3.31; Br, 26.89; N, 4.79; O, 16.24.

40 ¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.62 (s; 1H; NH); 7.24 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C⁶H); 7.08 (d; 1H; J=1.6; C⁴H); 6.82 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 3.77 (s; 3H; CH₃); 2.76 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=8.4; CHCO); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.0; CHH); 1.82 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.19; 166.75; 141.64; 131.95; 130.05; 122.50; 113.64; 111.44; 51.88; 32.85; 32.33; 21.01.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3156.9 (NH); 3024.3, 2960.4, 2858.4 (ciclopr.); 1734.6 (C(O)N); 1703.1 (COO).

Trans-metil 5-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVc

Cristale albe, p.t. 172...173°C. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76. C₁₃H₁₃NO₃. Găsit, %: C, 67.46; H, 5.75; N, 6.00; O, 20.82.

50 ¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.51 (s; 1H; NH); 6.97 (s; 1H; C⁴H); 6.92 (d; 1H; J=8.0; C⁶H); 6.77 (d; 1H; J=7.6; C⁷H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.44 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.0; CHCO); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.2; CHH); 1.83 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.0; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.45; 168.72; 140.82; 130.07; 128.00; 126.19; 123.19; 109.74; 51.96; 33.77; 31.88; 21.37; 20.22.

55 IR, (v, cm⁻¹, praf): 3163.4 (NH); 3033.2, 2959.1, 2918.4 (ciclopr.); 1734.9 (C(O)N); 1715.6 (COO).

Cis-metil 5-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vc

Cristale albe, p.t. 167...169°C. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76.
 $C_{13}H_{13}NO_3$. Găsit, %: C, 67.59; H, 5.60; N, 6.11; O, 20.71.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.37 (s; 1H; NH); 6.90 (d; 1H; J=7.6; C⁶H); 6.76 (d; 1H; J=7.6; C⁷H); 6.66 (s; 1H; C⁴H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.62 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.06 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.6; CHH); 1.72 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.4; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.62; 167.09; 140.05; 130.24; 129.53; 127.77; 119.78; 109.63; 51.84; 32.46; 32.36; 21.21; 20.49.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3227.2 (NH); 2944.8 (ciclopr.); 1739.9 (C(O)N); 1715.6 (COO).

Trans-metil 7-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVd

Cristale albe, p.t. 182...183°C. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76.
 $C_{13}H_{13}NO_3$. Găsit, %: C, 67.55; H, 5.64; N, 6.13; O, 20.69.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.66 (s; 1H; NH); 6.96 (d; 1H; J=7.6; C⁴H); 6.90 (d; 1H; J=7.6; C⁶H); 6.75 (t; 1H; J=7.6; C⁵H); 3.64 (s; 3H; OCH₃); 2.46 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.24 (s; 3H; CH₃); 1.97 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.6; CHH); 1.84 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.4; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 176.00; 168.52; 141.78; 129.04; 125.75; 121.21; 119.74; 119.22; 51.79; 33.94; 31.98; 20.17; 16.79.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3143.2 (NH); 2999.9, 2953.8 (ciclopr.); 1731.2 (C(O)N); 1701.3 (COO).

Cis-metil 7-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vd

Cristale albe, p.t. 161...163°C. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76.
 $C_{13}H_{13}NO_3$. Găsit, %: C, 67.50; H, 5.65; N, 6.08; O, 20.78.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.57 (s; 1H; NH); 6.92 (d; 1H; J=7.6; C⁴H); 6.79 (t; 1H; J=7.6; C⁵H); 6.67 (d; 1H; J=7.6; C⁶H); 3.64 (s; 3H; OCH₃); 2.64 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.0; CHCO); 2.24 (s; 3H; CH₃); 2.06 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.73 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.0; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.14; 167.13; 141.01; 129.13; 128.91; 121.39; 119.25; 116.45; 51.85; 32.62; 20.63; 16.70.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3155.2 (NH); 2989.2, 2954.9 (ciclopr.); 1725.1 (C(O)N); 1700.7 (COO).

Trans-metil 5,7-dibrom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVe

Cristale albe, p.t. 233...234°C. Calculat, %: C, 38.43; H, 2.42; Br, 42.61; N, 3.73; O, 12.80.
 $C_{12}H_9Br_2NO_3$. Găsit, %: C, 38.54; H, 2.31; Br, 42.68; N, 3.70; O, 12.76.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.20 (s; 1H; NH); 7.54 (d; 1H; J=2.0; C⁴H); 7.32 (d; 1H; J=2.0; C⁶H); 3.67 (s; 3H; CH₃); 2.54 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.10 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.20 (s; 1H; NH); 7.54 (d; 1H; J=2.0; C⁴H); 7.32 (d; 1H; J=2.0; C⁶H); 3.67 (s; 3H; CH₃); 2.54 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.10 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3111.1 (NH); 2998.2, 2952.0 (ciclopr.); 1728.6 (C(O)N); 1703.8 (COO).

Cis-metil 5,7-dibrom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Ve

Cristale albe, p.t. 213...215°C. Calculat, %: C, 38.43; H, 2.42; Br, 42.61; N, 3.73; O, 12.80.
 $C_{12}H_{10}Br_2NO_3$. Găsit, %: C, 38.30; H, 2.55; Br, 42.53; N, 3.84; O, 12.76.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.00 (s; 1H; NH); 7.44 (s; 1H; C⁴H); 7.24 (s; 1H; C⁶H); 3.81 (s; 3H; CH₃); 2.93 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.05 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.93 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.17; 166.78; 141.18; 133.26; 132.22; 122.20; 113.91; 102.94; 52.13; 33.50; 33.23; 21.78.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3195.3 (NH); 2988.7, 2901.5 (ciclopr.); 1713.2 (C(O)N), (COO).

Trans-metil 5-clor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVf

Cristale albe, p.t. 201...203°C. Calculat, %: C, 57.27; H, 4.01; Cl, 14.09; N, 5.57; O, 19.07.
 $C_{12}H_{10}ClNO_3$. Găsit, %: C, 57.39; H, 4.08; Cl, 14.00; N, 5.52; O, 19.02.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.82 (s; 1H; NH); 7.19 (s; 1H; C⁴H); 7.17 (d; 1H; J=2.0; C⁶H); 6.89 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 3.68 (s; 3H; CH₃); 2.51 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.04 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.89 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.12; 168.79; 142.07; 128.18; 127.69; 126.03; 122.93; 111.24; 52.38; 33.84; 32.37; 20.90.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3153.2 (NH); 3063.7, 2991.9, 2873.6 (ciclopr.); 1730.8 (C(O)N); 1699.8 (COO).

Cis-metil 5-clor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vf

10 Cristale albe, p.t. 176...178°C. Calculat, %: C, 57.27; H, 4.01; Cl, 14.09; N, 5.57; O, 19.07. C₁₂H₁₀ClNO₃. Găsit, %: C, 57.24; H, 4.06; Cl, 14.01; N, 5.55; O, 19.13.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.64 (s; 1H; NH); 7.14 (d; 1H; J=8.4; C⁶H); 7.10 (s; 1H; C⁴H); 6.86 (d; 1H; J=8.4; C⁷H); 3.62 (s; 3H; CH₃); 2.89 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.01 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.89 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

15 ¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.53; 167.19; 141.13; 131.66; 127.32; 126.20; 120.36; 110.95; 52.10; 32.93; 32.1; 21.09.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3151.5 (NH); 3061.8, 2990.6, 2870.2 (ciclopr.); 1732.7 (C(O)N); 1699.3 (COO).

20 **Trans-metil 7-brom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVg**

Cristale albe, p.t. 183...185°C. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.76; H, 3.31; Br, 26.89; N, 4.79; O, 16.24.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.78 (s; 1H; NH); 7.28 (d; 1H; J=8.0; C⁵H); 6.92 (d; 1H; J=7.6; C⁴H); 6.84 (t; 1H; C⁶H); 3.80 (s; 3H; CH₃); 2.79 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=8.8; CHCO); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.0; CHH); 1.84 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

25 ¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.41; 166.86; 141.72; 131.37; 130.49; 122.86; 118.47; 102.56; 52.01; 33.19; 33.18; 21.29.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3159.9 (NH); 3005.6, 2953.0 (ciclopr.); 1731.8 (C(O)N); 1704.6 (COO).

30 **Cis-metil 7-brom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vg**

Cristale albe, p.t. 214...215°C. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.74; H, 3.34; Br, 26.86; N, 4.83; O, 16.22.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.86 (s; 1H; NH); 7.28 (d; 1H; J=8.0; C⁵H); 7.16 (d; 1H; J=7.6; C⁴H); 6.80 (t; 1H; C⁶H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.52 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.02 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.91 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

35 ¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.13; 168.39; 142.56; 130.72; 128.01; 122.57; 121.39; 102.84; 52.03; 34.54; 32.58; 20.81.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3140.8 (NH); 3028.0, 2953.6 (ciclopr.); 1725.5 (C(O)N); 1700.9 (COO).

40 **Trans-metil 7-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVh**

Cristale albe, p.t. 228...230°C. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.33; H, 4.24; F, 8.04; N, 6.01; O, 20.39.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.26 (s; 1H; NH); 7.23 (d; 1H; J=8.2; C⁵H); 6.94 (d; 1H; J=8.2; C⁶H); 3.63 (s; 3H; CH₃); 3.39 (dd; 1H; J₁=7.9; J₂=9.0; CHCO); 2.42 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=9.0; CHH); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=7.9; CHH).

45 ¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.91; 167.22; 142.02; 129.13; 125.63; 125.47; 123.54; 113.96; 52.28; 33.71; 29.34; 17.91.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3170.4 (NH); 3007.7, 2960.8 (ciclopr.); 1723.5 (C(O)N); 1702.8 (COO).

50 **Cis-metil 7-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vh**

Cristale albe, p.t. 214...215°C. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.36; H, 4.21; F, 8.16; N, 5.91; O, 20.415.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.29 (s; 1H; NH); 7.21 (d; 1H; J=7.8; C⁵H); 6.91 (d; 1H; J=7.8; C⁶H); 3.62 (s; 3H; CH₃); 2.65 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.0; CHCO); 2.59 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=9.5; CHH); 1.74 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=9.5; CHH).

55 ¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.24; 167.76; 142.64; 129.03; 126.87; 124.66; 123.58; 114.03; 52.56; 32.71; 29.27; 16.57.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3182.0 (NH); 2959.4 (ciclopr.); 1730.9 (C(O)N); 1707.2 (COO).

Trans-metil 5-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVi

Cristale albe, p.t. 199...198°C. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41.
 $C_{12}H_{10}FNO_3$. Găsit, %: C, 61.19; H, 4.38; F, 7.99; N, 5.96; O, 20.49.

5 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.69 (s; 1H; NH); 6.99...6.86 (m; 3H; ind.); 3.68 (d, 3H; J=1.8; CH_3); 2.51 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=8.5$; CHCO); 2.01 (dd; 1H; $J_1=4.3$; $J_2=7.2$; CHH); 1.90 (dd; 1H; $J_1=4.3$; $J_2=8.5$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 175.35; 168.79; 158.13 (J=236); 139.36; 127.89 (J=9); 114.07 (J=23); 110.65 (J=8); 110.48 (J=10); 52.27; 34.11; 32.23; 20.84.

10 IR, (v, cm^{-1} , praf): 3198.1 (NH); 3085.0, 2962.3 (ciclopr.); 1729.5 (C(O)N); 1701.4 (COO).

Cis-metil 5-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vi

Cristale albe, p.t. 189...190°C. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41.
 $C_{12}H_{10}FNO_3$. Găsit, %: C, 61.33; H, 4.34; F, 8.02; N, 5.89; O, 20.43.

15 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.51 (s; 1H; NH); 6.91...6.82 (m; 3H; ind.); 3.63 (c, 3H; CH_3); 2.84 (dd; 1H; $J_1=5.6$; $J_2=8.8$; CHCO); 2.02 (dd; 1H; $J_1=4.3$; $J_2=5.6$; CHH); 1.85 (dd; 1H; $J_1=4.3$; $J_2=8.8$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.72; 167.19; 158.55 (J=236); 138.42; 131.45 (J=10); 113.67 (J=24); 110.36 (J=8); 107.96 (J=16); 52.03; 32.93; 32.87; 21.02.

20 IR, (v, cm^{-1} , praf): 3169.1(NH); 2955.1, 2900.9 (ciclopr.); 1727.2 (C(O)N); 1698.1 (COO).

Rezultatul invenției constă în faptul că condițiile revendicate au permis sinteza mult mai ieftină, mai prietenoasă ecologic, într-un timp mai scurt, cu randament înalt a unui șir de spiro[ciclopropan-oxindoli] funcționalizați cu grupa ester, care manifestă activitate anti-HIV.

25

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

- Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y. H., He Y. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, **16**, 2105-2108
- Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Tuntland T., Zhang K., Karanewsky D., He Y. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, **16**, 2109-2112
- Kumari G., Nutan I., Modi M., Gupta S. K., Singh R. K. Eur. J. Med. Chem., 2011, **46**, 1181-1188
- Marti C., Carreira E.M. J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 11505-11515
- Chen S., Ma J., Wang J. Tetrahedron Lett., 2008, **49**, 6781-6783
- Cava M.P., Litle R.L., Napier D.R. J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 2257-2262

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a derivaților carbometoxi ai spiro[ciclopropan-oxindolilor], care include reacția de ciclopropanare a diazoizatinelor cu metilacrilat, totodată metilacrilatul este utilizat în calitate de solvent, iar reacția se desfășoară la temperatura de fierbere a lui.

Șef Secție:	IUSIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria